Library

Aus der Medicinischen Universitätsklinik Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. Th. Brugsch

19

Der Glykogengehalt des Meerschweinchenherzens nach Einwirkung von Diphtherietoxin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medicinischen Fakultät der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Hans Kampf

aus Delitzsch

Meinen Eltern

Es ist eine alte Erfahrung, daß das Diphtherietoxin einen entscheidenden Einfluß auf den Herzmuskel ausübt. Funktion und Leben der einzelnen Zellen können weitgehend verändert und in ihrer normalen Tätigkeit schwer geschädigt werden. Waren es in den letzten Jahren vor allem englische und amerikanische Autoren, die die Angriffsfläche des Diphtherietoxins in das periphere Gefäßsystem verlegten und somit der alten Theorie der diphtherischen Kreislaufschwäche durch direkte Herzmuskelschädigung widersprachen, so findet man in den neuesten Forschungen die Ansicht vertreten, daß neben einer cerebral-toxischen *(Brugsch)* und peripheren Schädigung gerade wiederum das Herz selbst im Mittelpunkt der diphtherischen Kreislaufschwäche steht *(Grunke)*. Erneut hat man dem Herzen eine größere Bedeutung für das Zustandekommen der diphtherischen Kreislaufschwäche zugesprochen und deshalb der Herzfunktion im Verlaufe einer Diphtherie besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Von besonderer Wichtigkeit für das Verständnis des pathologischen Geschehens ist dabei die genaue Kenntnis der histologischen Veränderungen. Es wird auch zu vermuten sein, daß das Glykogen als Brennstoff für den Motor Herz im Haushalt der Herzmuskelzellen histiologische Veränderungen zeigt. Aus diesen Erwägungen schien es uns berechtigt zu fragen: „Wie verhält sich das Glykogen im Herzen nach Einwirkung von Diphtherietoxin?“ Dies veranlaßte uns, die erwähnten Zusammenhänge experimentell näher zu untersuchen.

Leider hat das Glykogen die Eigenschaft mit dem Eintritt des Todes aus den Organen in kürzester Zeit zu schwinden, bzw. in eine chemisch veränderte, schwer nachweisbare Form überzugehen. Um dieser Schwierigkeit aus dem Wege zu gehen, mußte die Fragestellung, da menschliche diphtheriegeschädigte Herzen nicht frisch genug zur Untersuchung gelangen können, auf das Tierexperiment übertragen werden. In der folgenden Arbeit wurde daher „der Einfluß des Diphtherietoxins auf den Glykogengehalt des Meerschweinchenherzens“ experimentell festgestellt.

Methodik.

Die gewählte Methode erstrebt in allen Fällen nach bestimmten Richtlinien zu verfahren, um bei technisch gleichmäßiger Ausführung aller Versuche möglichst sichere Vergleichswerte zu erhalten. Alle Versuchstiere wurden zu Beginn gemessen und gewogen. Während der Versuche wurden Temperatur und Gewicht des öfteren täglich kontrolliert und gegen Ende zu wurden die schwerkranken Tiere ständig beobachtet. Das Verhalten der Tiere kurz vor dem Tode und der Sektionsbefund sind in den einzelnen Fällen besonders im Protokoll vermerkt. Um ein postmortales Entweichen des Glykogenes zu vermeiden, kam es vor allen Dingen darauf an den Augenblick des Todes abzupassen. In den überaus meisten Fällen gelang es auch das Herz, nachdem äußerlich keine Lebenssymptome am Tier mehr zu erkennen waren, noch schlagend herauszuholen. Zumindest war immer ein deutliches Vorhofsflimmern noch erkennbar. Nach schneller Sektion gelangten die einzelnen Herzteile lebenswarm in das Fixiermittel, und es konnten hierin noch letzte Zukkungen beobachtet werden. Aus den einzelnen Herzteilen wurden durch Längs- und Querschnitte Teile des Septums, der Ventrikel, die Herzohren als Ganzes herausgeschnitten und in die fixierende Flüssigkeit gebracht. Zum Fixieren wurde absoluter Alkohol verwandt, in dem die Präparate bei wiederholtem Wechsel 48 Stunden blieben. Darauf gelangten sie in Ätheralkohol (āā) 24 Stunden lang und wurden anschließend nach dem Celloidinverfahren schnittfertig vorbereitet. Um quantitativ gute Vergleichswerte zu bekommen, wurden alle Präparate 40 μ dick geschnitten, da sich diese Stärke als die brauchbarste erwies. Zur *Färbung des Glykogens* der Herzmuskelzellen wurde, die in der Literatur am meisten empfohlene *Best*sche Carminlösung verwandt. Die Farblösung wurde jedesmal frisch vor jeder Färbung von Dr. *Grübler*-Leipzig bezogen. Die Schnitte wurden mit Hämalaun vorgefärbt und 10 Min. lang in der Carminlösung gelassen. Längere Färbedauer erzielte nachweislich keine besseren Ergebnisse. Von jedem Herzteil wurden mehrere Schnitte gefärbt und die beiden besten davon ausgewählt. Zur Kontrolle der Carminfarbe färbten wir jedesmal einen Sonderschnitt eines reichlich Glykogen enthaltenden Muskels mit. Rein technisch wurde zur Erleichterung der quantitativen Bestimmung der *Glykogengehalt in den normalen Ventrikeln* mit einem + bezeichnet. Da die *Herzohren* mehr Glykogen enthalten als die Ventrikel, so wurde ihr Glykogengehalt mit ++ gekennzeichnet. *Ein Kreuz* soll daher bedeuten: *Viel Glykogen,* d. h. es wechseln glykogenreiche Zellen mit glykogenarmen ab, wobei erstere bei weitem überwiegen. Eben noch nachweisbare Mengen werden mit „Spuren" bezeichnet. Zu den normalen Herzglykogenbefunden werden alle anderen Ergebnisse in Beziehung gesetzt, in einigen besonders gekennzeichneten Fällen wurden auch die Befunde bei den Hungertieren zum Vergleich herangezogen.

An dieser Stelle möchten wir bemerken, daß wir uns der Tatsache wohl bewußt sind. niemals mit dem Auge quantitativ exakte Mengen von Glykogen bestimmen zu können, wohl aber ist der Gesamteindruck eines Präparates ob viel, ob wenig untrüglich.

Als *Diphtherietoxin* wurde eine Lösung (Bayer-Meister-Lucius; Behring-Werke, Leverkusen) verwandt, deren Dos. let. min. 0,0016 g beträgt. Die Einspritzung des mit steriler physiologischer Kochsalzlösung jeweils verdünnten Toxins, erfolgte subcutan an der Brustseite des Tieres.

Aus raumtechnischen Gründen wurde von jener Versuchsreihe nur *ein* Protokoll der Arbeit beigefügt. Eine zusammenfassende Tabelle aller Versuche findet sich am Schluß.

Aus dem Schrifttum geht hervor, daß bereits eine große Anzahl von Autoren der Glykogenfrage im normalen Herzen näher getreten ist. Man kann durchaus ein einheitliches Bild aus den Ergebnissen der einzelnen

Forscherarbeiten gewinnen, wenn auch manche, jedoch geringe sich widersprechende Angaben anzutreffen sind. *Berblinger* und *Mönckeberg* weisen darauf hin, daß abweichende Resultate andere Untersuchungen einerseits mit der Frische des Materials und andererseits durch die Art der Fixierungs- und Färbemethoden zu erklären sind. Ein negativer Glykogenbefund bei nicht ganz frischem Material ist in allen Fällen nur mit größter Vorsicht zu bewerten. Im allgemeinen jedoch kann man übereinstimmend feststellen, daß bei frisch zur Untersuchung gelangten gesunden Herzen glykogenhaltige Herzmuskelfasern gegenüber glykogenarmen überwiegen, daß ferner die Systemfasern und Herzohren besonders reich an Glykogen sind. Individuelle Schwankungen spielen dabei erfahrungsgemäß eine gewisse Rolle. Spezielle Glykogenbefunde der einzelnen Forscher an normalen und diphtheriegeschädigten Herzen werden im Laufe der Arbeit an entsprechender Stelle genau hervorgehoben. (*Aschoff-Nagayo, Amenomija, Lipska-Mlodowska, Valdes, Loeper, Lemaire, Arnold, Mönckeberg, Berblinger* nach Ergebnissen an Mensch und höheren Tieren.)

Eigene Versuche.

Das Herzglykogen bei normalen Meerschweinchen.

In der folgenden Versuchsgruppe wurden *Meerschweinchen* von normalem Ernährungszustand und normaler Temperatur durch Schlag auf den Kopf getötet und die Herzen zur Glykogenfärbung vorbereitet. Sie dienen dem Zweck, einen Überblick über die normalen Glykogenverhältnisse am Herzen zu gewinnen, als Grundlage für die später folgenden Hauptversuche. Unsere Befunde stimmen im wesentlichen durchaus mit den in der Literatur vorhandenen Angaben überein. Es fand sich in unseren Versuchen, daß die *meisten Muskelzellen aller Herzteile reichlich Glykogen* enthalten, wenn auch hin und wieder vereinzelt glykogenarme Zellen einzutreffen sind. In seiner Anordnung findet man das Glykogen nach einer Seite der Zelle dreieck- oder halbmondförmig eingelagert, wobei der Zellkern keinerlei Beziehung zur Lokalisation des Glykogens zu haben scheint. Die Angaben von *Rojas,* daß beim Bos taurus das Glykogen an die Kernmembran angehängt erscheint, treffen bei Meerschweinchen nicht zu. Es ist anzunehmen, übereinstimmend mit den meisten Autoren, daß die eigentümliche, wellenförmige Anordnung auf das Eindringen der Fixierungsflüssigkeiten zurückzuführen ist. Auch findet man des öfteren eine subendokardiale Anhäufung von Glykogen, die wohl auch auf die Fixierung zurückzuführen ist. Das Interstitium der auf dem Schnitt getroffenen Gefäße zeichnet sich durch besondere Glykogenarmut aus.

Überblickt man die gesamten Präparate, so gewinnt man einen einheitlichen Eindruck von der normalerweise vorhandenen Glykogenmenge im gesunden Meerschweinchenherzen. *Gelegentlich* erscheint das

Septum etwas reicher an Glykogen als die Ventrikel zu sein. In anderen Fällen wiederum scheint der linke Ventrikel den rechten an Glykogengehalt zu übertreffen. Graduelle Unterschiede in dieser Hinsicht mit dem Auge zu machen, erscheint uns bei diesen geringen Schwankungen zu gewagt.

Was die *Herzohren* anbelangt, so nehmen diese eine *Sonderstellung* ein. Sie zeigen *große* Glykogenmengen und übertreffen die der Ventrikel und des Septums bei weitem. Ihre Zellen sind vollgestopft von Glykogen, die Anordnung dabei ist gleichmäßig.

Das Glykogen im Herzen der Hungertiere.

Auch diese Gruppe dient dazu, Grundlagen und Vergleichswerte für die später folgenden Hauptversuche zu gewinnen. Wir möchten uns hier in erster Linie den ausgedehnten Angaben von *Valdes* anschließen. In Hungerversuchen bei Meerschweinchen und Kaninchen stellte *Valdes* fest: „In den Kammern verringert sich das Glykogen recht merklich, oder es schwindet ganz. Aus den Ohren und Vorhöfen schwindet das Glykogen nie ganz, auch in den Fällen des schwersten Hungerns nicht. Aus den gesamten Versuchen geht klar hervor, daß das Herzglykogen im Hunger zwar allgemein vermindert sein kann, nicht aber verschwunden, auch in Fällen äußersten Hungerns, die mit dem Tode enden, nicht. Der Glykogenschwund in den Einzelfällen findet nicht einheitlich statt. *Berblinger* fand im menschlichen Herzen bei allgemeiner Kachexie zwar abweichende, aber immerhin ähnliche Befunde. Seiner Ansicht nach ist die im Herzmuskel vorhandene Glykogenmenge von der Art der dem Tode vorangegangenen Krankheit abhängig, wohl aber spielt der Ernährungszustand dabei eine Rolle. Doch führen nicht alle kachektischen Zustände zum Glykogenschwund. Auch *Mönckeberg* gibt an, daß bei kachektischen und atrophischen Menschen kein Glykogen mehr nachweisbar ist, und daß der Glykogengehalt umso stärker, je besser das Individuum ernährt ist.

Für unsere Tierversuche sind die *Mönckeberg*schen Ergebnisse am Menschenherzen in keiner Weise als Vergleich heranzuziehen. Einmal sind die zur Untersuchung gelangten Objekte verschieden, andererseits muß man den Tierversuchen eine größere Genauigkeit zusprechen, da die Sektionen der Menschenherzen im Vergleich zu Tiersektionen unregelmäßig und relativ spät erfolgen konnten.

Unsere Hungermeerschweinchen haben 100 Stunden lang gehungert und wurden durch Schlag in den Nacken getötet; gegen Ende zu bekamen sie Trinkwasser. Die Tiere machten schon äußerlich einen stark kachektischen Eindruck. Sie saßen still und unbeweglich in ihrem Käfig und wiesen eine Gewichtsabnahme bis zu 30% auf. In den Ergebnissen nach der Glykogenfärbung fand sich *in Kammern und Septum* eine deutlich *merkbare Abnahme des Glykogens*. Die glykogenarmen Zellen überwiegen

im Präparat eindeutig und auch die noch Glykogen enthaltenden Zellen weisen eine deutliche Verminderung im Vergleich zu den normalen auf. Von einem völligen Glykogenschwund aus den Herzen haben wir bei unseren Versuchen nichts bemerken können.

Die *Herzohren* nehmen wiederum eine Sonderstellung ein. Sie sind *vollgestopft von Glykogen* und *zeigen etwa die gleichen Mengen wie die normalen Herzohren.* Besonderheiten der Anordnung sind im Vergleich zu der normalen Lagerung des Glykogens nicht vorhanden.

Hohe tödliche Dosis.

Die Meerschweinchen wurden in dieser Versuchsgruppe mit sehr *hohen Dosen von Diphtherietoxin* gespritzt und zwar mit 200 bzw. 500 mg subcutan, was einer etwa 60 und 150fachen tödlichen Dosis entspricht. Schon nach wenigen Stunden erlagen die Tiere unter schwersten Erscheinungen dem Gift. Gewichtsveränderungen konnten nur in geringerem Ausmaße festgestellt werden. Nach anfänglichem Temperaturanstieg zeigte sich gegen Ende zu eine starke Temperaturabnahme. Bei der Durchsicht der glykogengefärbten Schnitte läßt sich einheitlich in den Ventrikeln und im Septum eine nur unbedeutende Verminderung der Glykogenmenge feststellen. Die Mehrzahl der Herzmuskelzellen ist reichlich mit Glykogen-Granula gefüllt. Die *vorhandenen Mengen übertreffen eindeutig die der Hungertiere* und *kommen* in den meisten Fällen den Befunden *der normalen nahe.*

Was die *Herzohren* anbetrifft, so zeigen diese in ihrem Glykogengehalt *keine* wesentliche Veränderung; sie stehen mit den normalen Herzohren auf gleicher Stufe.

Aus den gesamten Befunden dieser Versuchsgruppe ergibt sich, daß die vielfach tödliche Giftdosis in der kurzen Wirkungsdauer *keinen* sichtbaren Einfluß auf den Glykogenvorrat der Herzmuskelzellen ausgeübt hat.

Protrahierte Dosis.

In dieser Versuchsgruppe wurden Meerschweinchenherzen nach bestimmten Zeitabständen wiederholt mit *subletalen Dosen* von Diphtherietoxin gespritzt. Die Wirkungsdauer des Giftes auf den Organismus konnte sich so über einen längeren Zeitabschnitt erstrecken, was uns im besonderen von Bedeutung war im Vergleich zu den beim Menschen relativ langsam verlaufenden, aber tödlichen Diphtherieintoxikationen. Der Tierorganismus läßt im Verlauf des wirkenden Toxins bald deutlich merkbare Veränderungen erkennen. Zunächst erhöhen sich die Temperaturen bis zu etwa 39° C, späterhin herrschen subnormale Temperaturen vor. Am eindrücklichsten ist die langsam eintretende aber sehr starke Gewichtsabnahme. Trotz reichlicher Fütterung sinkt das Gewicht der Tiere in einzelnen Fällen um etwa 25%. Die Tiere werden hochgradig kachektisch,

bewegen sich kaum und gehen teils unter Lähmungserscheinungen, teils unter stärksten Krämpfen zugrunde.

Der Glykogengehalt in den Herzen dieser Meerschweinchengruppe steht im schroffem Gegensatz zu allen bisherigen. Bei der Durchsicht der Präparate konnten wir in allen Fällen einen fast vollkommenen Glykogenschwund aus den Zellen des Septum und der Ventrikel feststellen. Ganz vereinzelt, in nur wenigen Präparaten sind bei genauester Untersuchung noch Spuren zu entdecken. Von einer subendokardialen Anhäufung ist in keinem Falle etwas vorzufinden. Alle Präparate erscheinen im Überblick glykogenleer. Der Gesamtbefund ist eindeutig. Von besonderer Eindrücklichkeit zeichnen sich auf den Schnitten Infiltrate von Lymphocyten und Leukocyten mehr oder weniger großen Umfanges aus.

Die *Herzohren* nehmen in ihrem Glykogengehalt wiederum eine *Sonderstellung* ein. Sie zeigen zwar einwandfreie positive Befunde, sind aber im Vergleich zu den normalen doch merkbar vermindert.

Zur Beurteilung des restlosen Glykogenschwundes aus Ventrikel und Septum müssen in diesen Fällen unbedingt mehrere Faktoren herangezogen werden; nicht allein wird nach der Anschauung *Berblingers* die langsam eintretende Kachexie im Laufe der Giftwirkung die alleinig ausschlaggebende Rolle dabei spielen, sondern Kachexie und Toxinwirkung zusammen werden den Glykogenschwund erklären lassen. Würde man geringe oder zumindest den Glykogenmengen der Hungertiere entsprechende Ergebnisse haben, so könnte man einen Einfluß des Toxins ausschließen; dem jedoch widersprechen eindeutig die gefundenen Ergebnisse. Beides zusammen (Toxin + Kachexie) wird den Ausschlag für den restlosen Glykogenschwund geben. Hinzukommt allerdings noch, daß die Tiere *zum Teil* unter Krämpfen gestorben sind. Inwieweit die erhöhte Muskeltätigkeit bei Krämpfen an dem Glykogengehalt der Herzmuskelzellen im Sinne eines Verbrauches zehrt, können wir leider nicht entscheiden.

In der Literatur finden sich Angaben über den Glykogengehalt an Diphtherie gestorbener Menschen, die gut zu unseren beim Tier gefundenen Ergebnissen passen, obwohl man nicht außer Acht lassen darf, daß Schlüsse von einer Diphtherieerkrankung auf eine alleinige Toxinwirkung nur bedingt zulässig sind. Jedoch muß man gerade hier wiederum betreffs der Ergebnisse bei nicht ganz frisch zur Sektion gelangtem Material größte Vorsicht walten lassen. So fand *Berblinger* bei einem an Dyphtherie gestorbenen Individuum einen so gut wie vollkommenen Glykogenschwund im Septum, in den Ventrikeln und Papillarmuskeln. Auch rechtes und linkes Ohr waren davon frei. Die Sektion konnte jedoch erst 4 Stunden post mortem erfolgen. *Amenomija* stellte übereinstimmend bei 12 an Diphtherie gestorbenen niemals Glykogen im Herzen fest. Die Autoren *Stolte* und *Lederer* zeigten am Tierversuch in ihren Angaben

einen gewissen Gegensatz. Sie fanden nach quantitativen Messungen keine größeren, von der Norm abweichenden Schwankungen im Glykogengehalt am Hundeherzen bei Diphtherie Intoxikationen. Jedoch sind die angestellten Versuche sehr gering und die gespritzten Toxinmengen nicht bekannt.

Unsere Befunde am Meerschweinchenherzen ergänzen die von *Berblinger* und *Amenomija* gefundenen Ergebnisse am Menschenherzen weitgehend. Soweit es angängig ist, Tier- und Menschenversuche überhaupt miteinander in Parallele zu stellen, so neigen wir doch zu der *Annahme*, daß *bei am Menschen verlaufenden Diphtherieintoxikationen längerer Dauer durchaus mit einem starken Glykogenschwund zu rechnen ist.*

Was die eigenartigen Befunde der Herzohren betrifft, so können wir hierfür keine Erklärungen geben.

Letale Dosis.

In dieser Versuchsgruppe wurden Meerschweinchen mit einer Toxindosis gespritzt, die leicht über der dem Gewicht entsprechenden Dosis letalis minima lag. Der Grund dafür ist in der Tatsache zu suchen, daß eine Anzahl der quantitativ genau gespritzten Tiere nicht ad exitum kam, sondern unter gewissen Zeichen der Schwäche und des Krankseins sich wieder erholte. Zwei, im Protokoll besonders vermerkte Tiere, gingen jedoch an der Dosis letalis minima ein.

Allgemein zeigen sich in dieser Versuchsreihe, die sich über eine größere Anzahl von Tieren erstreckt, gewisse Schwankungen, die wohl einmal mit der Individualität der Tiere zusammenhängen mögen, als auch mit der nicht ganz exakt zum Gewicht abgestuften Toxinmenge. Im Verlauf der Versuche konnten in Hinsicht der prozentualen Gewichtsabnahme wie auch in der Zeit bis zum Eintritt des Todes Unterschiede beobachtet werden. Was die Temperaturen anbelangt, so stellt sich nach anfänglicher Erhöhung gegen Ende zu in den meisten Fällen eine starke Senkung ein. Mit Lähmungserscheinungen an den Extremitäten, auch unter starken Krämpfen kamen die Tiere ad exitum.

Aus den Ergebnissen der Glykogenfärbung läßt sich im Überblick der gesamten Präparate ein einheitlicher Faden nur bedingt herausfinden. Alle Tiere mit einer hohen prozentualen Gewichtsabnahme, und der damit einhergehenden langen Wirkungsdauer des Giftes weisen in den Einzelherzteilen eine starke Glykogenabnahme auf, die sogar in der Mehrzahl der Fälle auf Spuren herabsinkt. Diese Tatsache läßt sich gut mit den Befunden bei den protrahiert gespritzten Tieren in Einklang bringen. Kachexie und Giftwirkung zusammen mögen auch hier den Glykogenschwund bedingen.

Eine zweite Gruppe von Tieren aus der letalen Reihe kam nach relativ kurzer Zeit ad exitum. Wirkungsdauer des Toxins und prozentuale Gewichtsabnahme waren entsprechend gering. In den Ergebnissen der

Glykogenfärbung zeigen einige Herzen einen durchaus positiven Befund, der andere Teil der Präparate ist im Gegensatz dazu glykogenleer. Man kann diese Schwankungen in den Befunden wohl nur mit der individuellen Verschiedenheit eventuell auch durch den Ernährungszustand der Tiere erklären. Mit gewissen Grenzwerten und Übergängen in den Glykogenbefunden wird man gerade in der letalen Versuchsreihe immer zu rechnen haben. Unsere Ergebnisse zeigen uns diese Tatsache im Gegensatz zu den eindeutigen Befunden der anderen Versuchsgruppen in klarer Weise.

Was die *Herzohren* anbelangt, so weisen auch diese gewisse Schwankungen auf, Es zeigen zwar alle einen positiven Glykogenbefund, aber nur in 2 Fällen kommt die vorhandene Menge der normalen gleich. Alle anderen zeigen eine deutliche merkbare Abnahme.

Zusammenfassung.

Die normalen Meerschweinchenherzen zeigen in den Kammern, Septum und Herzohren einen sehr reichlichen Glykogengehalt.

Die Hungertiere weisen eine deutlich merkbare Verminderung in ihrem Herzglykogen auf; doch wurde in keinem Fall ein restloser Glykogenschwund beobachtet. Die Herzohren zeigen normale Mengen. Bei den mit hochtödlicher Dosis gespritzten Tieren ist keine wesentliche Veränderung des Glykogengehaltes im Herzen anzutreffen. Eine geringe Abnahme ist zwar vorhanden, aber in der Hauptsache kommen die vorhandenen Mengen den normalen Glykogenbefunden sehr nahe. Die Herzohren sind vollgestopft mit Glykogen.

Die mit unterschwellig-tödlichen Dosen wiederholt gespritzten Tiere zeigen neben hoher Gewichtsabnahme einen eindeutig negativen Glykogenbefund im Septum und Ventrikeln des Herzens. Die Herzohren weisen dabei deutlich positive Ergebnisse auf, sind aber im Vergleich zu den normalen merkbar vermindert.

In der mit tödlichen Dosen gespritzten Reihe sind gewisse Grenzwerte und Schwankungen vorhanden. Bei langer Wirkungsdauer des Toxins und starker Gewichtsabnahme sind die Herzen glykogenleer; bei kurzer Einwirkung des Giftes nur zum Teil. Worauf diese Unterschiede beruhen, können wir nicht sicher entscheiden.

Als wichtigstes Ergebnis der Arbeit erscheint uns die Tatsache, daß das Diphtheriertoxin selbst eine Veränderung des Glykogengehaltes des Herzens im Sinne einer Verminderung herbeiführen kann.

Protokolle.

Normale Meerschweinchen.

♂	Tier	Nr. 11.	Gewicht:	680 g.	Temperatur	38,3°.
♂	„	Nr. 12.	„	480 g.	„	38,2°.
♂	„	Nr. 13.	„	590 g.	„	38,7°.
♀	„	Nr. 14.	„	480 g.	„	38,9°.

Ergebnis der Glykogenfärbung.

	Nr. 11	Nr. 12	Nr. 13	Nr. 14
Linker Ventrikel	+	+	+	+
Rechter Ventrikel	+	+	+	+
Septum	+	+		
Ohren			++	++

Die normalen Tiere wurden durch kräftigen Schlag auf den Kopf getötet, im Anschluß daran sofort eröffnet und das Herz noch schlagend herausgenommen.

Hungertiere.

♀ Tier Nr. 19.

Gewicht: 540 g am 10. 6. Temperatur: 37,4°.
460 g am 12. 6.
460 g am 13. 6.
420 g am 14. 6.

Gewichtsabnahme: 22,2%. Tier wurde nach 100 Stunden getötet.

♂ Tier Nr. 20.

Gewicht: 550 g am 10. 6. Temperatur: 37,4°.
460 g am 12. 6.
430 g am 13. 6.
380 g am 14. 6.

Gewichtsabnahme: 30,9%. Tier wurde nach 100 Stunden getötet.

Ergebnis der Glykogenfärbung.

	Nr. 19	Nr. 20
Linkel Ventrikel	= normal	< bis = normal
Rechter Ventrikel	< normal	< normal
Septum	< normal	< normal
Ohren	< normal	< bis = normal

Die Hungertiere wurden nach 100 Stunden Hungern durch Schlag auf den Kopf getötet und sofort danach eröffnet. Herz wurde noch schlagend herausgeholt.

Hohe tödliche Dosis.

♂ Tier Nr. 18. Braun-weiß.
Gewicht: 590 g am 23. 5. Temperatur: 38,9° am 23. 5.
34,5° am 24. 5.

Gewichtsabnahme: 0%.
Toxinmenge: 200 mg am 23. 5. 18 Uhr Tod nach $17^1/_4$ Stunden.
Herz nach erfolgtem Exitus noch schlagend herausgenommen.

♂ Tier Nr. 17. Schwarz-weiß.
Gewicht: 560 g am 23. 5. Temperatur: 37,7° am 23. 5.
34,6° am 24. 5.

Gewichtsabnahme: 0%
Toxinmenge: 500 mg am 23. 5. 18 Uhr Tod nach $14^1/_4$ Stunden.
Herz nach erfolgtem Exitus noch schlagend entfernt.

Ergebnis nach der Glykogenfärbung.

	Nr. 17	Nr. 18
Linker Ventrikel	< normal	= normal
Rechter Ventrikel	= normal	= normal
Septum	= bis > normal	= bis > normal
Ohren	= normal	= normal

Prothrahierte Dosis.

♂ Tier Nr. 23. Braun.
Gewicht: 760 g am 10. 6. Temperatur: 37,6° am 10. 6. 11 Uhr,
570 g am 13. 6. 37,2° am 12. 6. 12 Uhr,
580 g am 16. 6. 37,6° am 15. 6. 9 Uhr,
37,3° am 16. 6. 16 Uhr,

Gewichtsabnahme: 23%.
Toxinmenge: 2,5 mg am 10. 6. 18 Uhr,
5,0 mg am 15. 6. 18 Uhr, Tod nach 143 Stunden.

Tier wurde in den letzten Zuckungen getötet. Starke Krämpfe der Extremitäten. Opisthotonus. Herz noch schlagend herausgenommen.

Zusammenstellung der gesamten

	Nr.	Toxinmenge mg	Tod nach Stunden	Gewicht anfangs % Abnahme g	%	Temperatur anfangs Grad	am Ende Grad
Normal	11	—	—	680	—	38,3	—
	12	—	—	480	—	38,2	—
	13	—	—	590	—	38,7	—
	14	—	—	480	—	38,9	—
Hungertiere	19	—	100	540	22,2	37,4	36,2
	20	—	100	550	30,9	38,9	36,4
Hohe tödliche Dosis	3	200	17	590	00,0	37,2	36,0
	4	500	17½	345	0,0	37,0	35,0
	18	200	17	590	0,0	37,9	34,5
	17	500	14¼	560	0,0	37,7	34,6
Protrahierte Dosis	9	2,5					
		*2,5 nach 121 Std.	168	775	23,0	38,2	34,9
	23	2,5					
		*5,0 nach 120 Std.	143	760	23,0	37,6	37,3
	24	2,5					
		*3,0 nach 120 Std.	273	700	25,7	37,0	36,4
	40	1,0					
		*1,0 nach 48 Std.					
		*1,0 nach 24 Std.	624	480	41,6	37,4	34,6
Letale Dosis	5	4,0	37	490	2,0	38,3	34,8
	6	5,0	24¼	570	5,2	38,4	34,8
	10	5,0	192	770	11,6	37,2	37,5
	15	5,0	32¼	620	3,2	37,7	37,3
	16	4,0	45¼	520	5,7	37,7	35,3
	21	5,0	47	620	3,2	37,5	35,5
	22	4,0	125	550	16,6	37,3	36,6
	29	3,5	93	390	23,1	37,9	35,5
	30	3,5	105	380	19,7	37,9	35,0
	*38	3,5	720	550	—	37,2	
	*39	2,7	134	420	4,8	37,0	37,8

* Dos. let. min. (J) Infiltrate.

♂ Tier Nr. 24. Schwarz.
Gewicht: 700 g am 10. 6.
570 g am 13. 6.
520 g am 22. 6.

Temperatur: 37,0° am 10. 6. 11 Uhr,
37,3° am 12. 6. 12 Uhr,
38,5° am 14. 6. 13 Uhr,
36,4° am 16. 6. 10 Uhr,

Gewichtsabnahme: 25,7%.
Toxinmenge: 2,5 mg am 10. 6. 18 Uhr,
3,0 mg am 15. 6. 18 Uhr, Tod nach 273 Stunden.

Tier liegt auf Seite, macht krampfhafte Bewegungen. Herz schlägt bei Eröffnung der Brust.

Ergebnis nach der Glykogenfärbung.

	Nr. 23	Nr. 24
Linker Ventrikel	— viel Infiltrate	— viel Infiltrate
Rechter Ventrikel	— viel Infiltrate	— viel Infiltrate
Septum	— viel Infiltrate	— Infiltrate
Ohren	+ normal	+ = normal, Infiltrate

Ergebnisse nach der Glykogenfärbung.

Linker Ventrikel	Rechter Ventrikel	Septum	Ohren
+	+	+	
+	+	+	
+	+		++
+	+		++
= normal	< normal	< normal	= normal
< bis = normal	< normal	< normal	< bis = normal
= bis < normal	= bis < normal	= bis < normal	= normal
< normal	< normal	< normal	
= normal	= normal	— bis < normal	= normal
< normal	= normal	= bis < normal	= normal
— Spuren	— Spuren	Hungertier	= bis < normal
—(J)	—(J)	—(J)	< normal
—(J)	—(J)	—(J)	= normal
—	—	—	< bis = normal
— Spuren	— Spuren	— Spuren	
— Spuren	— Spuren	— Spuren	
= Hungertier	= Hungertier	= Hungertier	
= normal	= normal	= normal	= normal
= normal	= normal	= normal	< normal
< Hungertier	= Hungertier	= Hungertier	< normal
< Hungertier	< Hungertier	= Hungertier	sehr wenig
— Spuren	— Spuren		= normal
= Hungertier	— Spuren	Spuren	= bis < normal (J)
—	—	—	Spuren (J)
—(J)	Spuren (J)	— Spuren	< normal (J)

Letale Dosis.

♂ Tier Nr. 29. Weiß.
Gewicht: 390 g am 29. 8. Temperatur: 37,9° am 29. 8. 12 Uhr,
320 g am 31. 8. 38,7° am 30. 8. 18 Uhr,
300 g am 1. 9. 39,1° am 1. 9. 18 Uhr,
35,5° am 2. 9. 7 Uhr,

Gewichtsabnahme: 23,1%.
Toxinmenge: 3,5 mg am 29. 8. 12 Uhr. Tod nach 93 Stunden.
Herz lebenswarm nach den letzten Zuckungen eingelegt.

♀ Tier Nr. 30. Schwarz.
Gewicht: 380 g am 29. 8. Temperatur: 37,9° am 29. 8. 12 Uhr,
305 g am 1. 9. 39,2° am 29. 8. 18 Uhr,
305 g am 2. 9. 37,7° am 30. 8. 18 Uhr,
36,7° am 1. 9. 19 Uhr,
35,0° am 2. 9. 18 Uhr,

Gewichtsabnahme: 19,7%.
Toxinmenge: 3,5 mg am 29. 8. 12 Uhr. Tod nach 105 Stunden.
Herz nach den letzten Zuckungen entfernt, Tier war auf der linken Seite vollständig gelähmt.

Ergebnis nach der Glykogenfärbung.

	Nr. 29	Nr. 30
Linker Ventrikel	— Spuren	= Hungertier
Rechter Ventrikel	— Spuren	Spuren
Septum	negativ	± Spuren
Ohren	= bis < normal	< normal

Literaturverzeichnis.

Abderhalden u. *Wertheimer:* Z. exper. Med. **72** (1930). — *Amemonija:* Virchows Arch. **202** (1910). — *Arnold:* Sitzgsber. Heidelberg. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl. **1909**, 1. Abhdlh. — *Aschoff* u. *Nagayo:* Verh. dtsch. path. Ges. **12** (1908). — *Berblinger:* Beitr. path. Anat. **53** (1912). — *Brugsch:* Lehrbuch der inneren Medizin. Wien u. Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1932. — *Brugsch* u. *Grunke:* Med. Klin. **1929**, H. 14. — *Costa:* J. of Biochem. **1911**, zit. Kongreßzbl. inn. Med. 59. — *Defaux:* C. r. Soc. Biol. Paris **105** (1930), zit. Kongreßzbl. inn. Med. p. 59. — *Gierke:* Lubarsch-Ostertags Erg. **11** (1907). — *Grunke:* Z. klin. Med. **115**, 546 (1931); **120**, 40 (1932). — *Grunke* u. *Haring:* Z. exper. Med. **79**, 763 (1931). — *Jakobi-Wassermeyer:* Naunyn-Schmiedebergs Arch. **157** (1930). — *Jaffers, Katharina:* Kongreßzbl. inn. Med. 58. — *La Franca:* Arch. internat. Physiol., zit. Kongreßzbl. **24** (1921). — *Kalbermatten:* Virchows Arch. **1913**, zit. Kongreßzbl. 9. — *Lipska-Mlodowska:* Beitr. path. Anat. **66** (1917). — *Loeper* u. *Lemaire:* C. r. Soc. Biol. Paris **103** u. Progrés méd. **1**, 185, zit. Kongreßzbl. **59** (1930). — *Matsumori:* Physiol. Inst. Med. Fak. Nagasaki, J. of Biochem. **11** (1929)., zit. Kongreßzbl. inn. Med. **51**. — *Moenckeberg: Hencke-Lubarsch* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2. Berlin: Julius Springer 1924. — *Rojas:* Semana med. Jap. **27**, Nr 18, zit. Kongreßzbl. inn. Med. **13**. — *Stolte* u. *Lederer:* Biochem. Z. **35** (1911). — *Stübel, Ada:* Z. exper. Med. **40** (1924). — *Valdes:* Virchows Arch. **274** (1929). — *Wittung, Vito:* Amer. J. Physiol. **94** (1930), zit. Kongreßzbl. 60. — *Yater, Wallace, Osterberg, Hefke:* Arch. int. Med. **45** (1930), zit. Kongreßzbl. inn. Med. 67.

Lebenslauf.

Ich, Hans Kampf, wurde am 6. Januar 1909 als erster Sohn meiner Eltern, des Zigarren-Fabrikanten Walther Kampf und seiner Ehefrau, Marie geb. Edler, in Delitzsch bei Halle geboren. Nach vierjähriger Vorschulzeit ging ich auf die Oberrealschule in Delitzsch über und erhielt hier nach weiteren neun Jahren das Zeugnis der Reife. Die beiden ersten Semester meines medicinischen Studiums verbrachte ich in Freiburg i. Br. und siedelte dann für immer nach Halle über. Im Juli 1930 bestand ich an der Universität Halle das Physikum und zu Beginn des zwölften Studiensemesters gedenke ich, das medicinische Staatsexamen abzulegen.

Halle a. S., den 1. November 1933